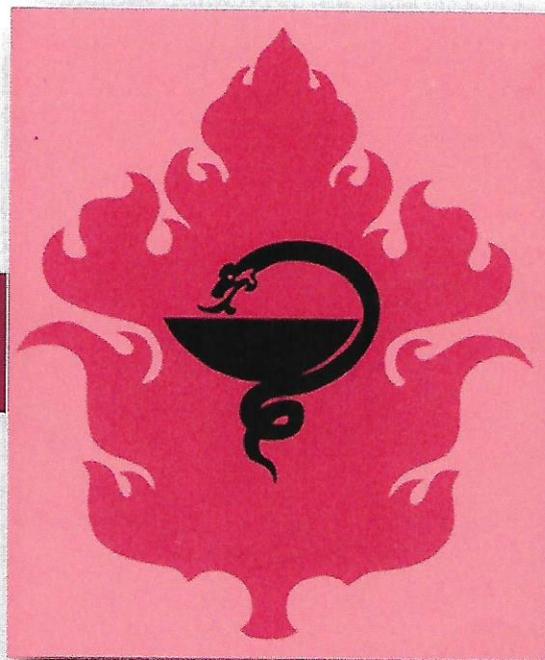


Vol. 9 No. 1 Juni 2012

ISSN 1411 - 8734

ARTOCARPUS MEDIA PHARMACEUTICA INDONESIA



ARTOCARPUS
MEDIA
PHARMACEUTICA
INDONESIANA

VOL.9

No.1

Halaman

Surabaya

ISSN

Juni 2012

1411-8734

ARTOCARPUS
MEDIA PHARMACEUTICA INDONESIA
ISSN 1411-8734
Volume 9, Nomor 1, Juni 2012, Halaman 1 – 50

Terbit dua kali setahun pada bulan Juni dan Desember, mulai volume 9. satu volume ada empat nomor. ISSN 1411-8734

Ketua Penyunting

Dr. Rika Yulia, S.Si., SpFRS., Apt.

Wakil Ketua Penyunting

Dr. Oeke Yunita, S.Si., M.Si., Apt.

Penyunting Pelaksana

Dra. Ririn Sumiyani, M.Si. Apt.

Dra. Lucia Endang Wuryaningsih, M.Si., Apt.

Drs. Ryanto Budiono, M.Si.

Alasen Sembiring Milala, S.Si., M.Si., Apt.

Ni Luh Dewi Aryani, S.Si., M.Si., Apt.

Administrasi dan Sirkulasi

Siti Khusnul Khotimah

Adhista Fatwa

Imam Suhadak

Penerbit

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Alamat Redaksi/Penerbit

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Jalan Raya Kalirungkut Surabaya

Telepon (031) 2981110, 2981112

Faksimile (031) 2981111, 2981113

E-mail: artocarpus@ubaya.ac.id

ARTOCARPUS
MEDIA PHARMACEUTICA INDONESIA

ISSN 1411-8734

Volume 9, Nomor 1, Juni 2012, Halaman 1 – 50

- PENINGKATAN IgE DAN IL-4 PADA PNEUMONITIS HIPERSENSITIF (HP) AKIBAT PAJANAN DEBU PENGGILINGAN PADI** 1 – 6
Isa Ma'rufi
- SINTESIS SENYAWA BARU 2-KLORBENZOILFENILUREA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI PENEKAN SUSUNAN SARAF PUSAT** 7 – 11
Bambang Tri Purwanto
- ANALISIS *DRUG RELATED PROBLEMS* PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN HIPERTENSI** 12 – 21
Lusiwati Tjakrawala
- SEX DETERMINANT* PADA RAMBUT MANUSIA MELALUI ANALISA DNA DENGAN METODE *POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)*** 22 – 28
Ahmad Yudianto
- PARTICLE SIZE EXPERIMENTS ON THE ADSORPTION OF PB (II) FROM POLLUTED WATER BY RICE STRAW** 29 – 34
Indrajati Kohar, L.P.B.M. Janssen, Rokus A. de Zeeuw, Jeroen Tideman
- AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN KADAR FENOLIK TOTAL BERBAGAI EKSTRAK KULIT KAYU MASOI (*Cryptocarya massoia* (Oken.) Kosterm)** 35 – 42
Hartati Soetjipto, Yohanes Martono, Kunta Wibawa
- VALIDASI METODE ANALISIS BENZALDEHID DALAM SEDIAAN INJEKSI ANALGESIK METAMPIRON SECARA KROMATOGRAFI CAIR KINERJA TINGGA (KCKT)** 43 – 50
Kusuma Hendrajaya, Sudibyo Martono

SINTESIS SENYAWA BARU 2-KLORBENZOILFENILUREA DAN UJI AKTIVITASNYA SEBAGAI PENEKAN SUSUNAN SARAF PUSAT

Bambang Tri Purwanto

Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
Jalan Dharmawangsa Dalam Surabaya, Jawa Timur
Email : bbg_tony@yahoo.com

Abstract: Synthesis of New Compound 2-chlorobenzoylphenilurea and its CNS depressant activity test. Synthesis the new compound 2-chlorobenzoylphenilurea has been done. The Schotten-Baumann method was used for the reaction between N-phenylurea and 2-chlorobenzoyl chloride. The CNS depressant activity test for the N-benzoylphenylurea compound was conducted by Barbituric Sleeping Time (BST) method. The yield was 71%, the compound is white crystals and gave one spot in Thin Layer Chromatography with two different eluents. Its melting point was greater than that of the N-phenylurea. The structure identification from the new compound was analysed by IR, ¹HNMR and MS, the result showed that the new compound was 2-chlorobenzoylphenylurea. The CNS depressant activity test of 2-chlorobenzoylphenylurea had a greater activity compared with the standard compound bromisoval.

Keywords: synthesis 2-chlorobenzoylphenilurea, CNS depressant activity test, Barbituric Sleeping Time

Abstrak: Sintesis Senyawa Baru 2-Klorbenzoilfenilurea dan Uji Aktivitasnya sebagai Penekan Susunan Saraf Pusat. Sintesis senyawa baru 2-klorbenzoilfenilurea telah dilakukan dengan cara mereaksikan senyawa N-fenilurea dengan senyawa 2-klorbenzoilklorida menurut metode Schotten-Baumann. Pada Senyawa hasil sintesis dilakukan uji aktivitas penekan susunan syaraf pusat dengan metode *Barbituric Sleeping Time* (BST), menggunakan mencit. Senyawa hasil sintesis diperoleh berupa kristal putih berbentuk jarum dengan rendemen 71%, menunjukkan noda tunggal dengan harga Rf berbeda dengan N-fenil urea setelah dilakukan analisis kromatografi lapis tipis dengan 2 macam pelarut. Analisis titik lebur menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis lebih besar dari senyawa asal. Analisis karakterisasi struktur menggunakan spektrofotometer IR, HNMR dan spektrometer massa, membuktikan bahwa senyawa hasil sintesis adalah 2-klorbenzoilfenilurea. Uji aktivitas penekan susunan saraf pusat menunjukkan aktivitas farmakologis 2-klorben-zoilfenilurea sebagai penekan susunan saraf pusat, lebih besar dari senyawa pembanding bromisoval.

Keyword: Sintesis 2-klorbenzoilfenilurea; uji aktivitas penekan susunan saraf pusat, Barbituric Sleeping Time

PENDAHULUAN

Adanya perkembangan di bidang kesehatan, utamanya dalam penyediaan obat baru mendorong untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan struktur molekul obat yang telah ada atau mencari dan menemukan senyawa calon obat baru yang memiliki aktivitas farmakologis poten (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Untuk memperoleh

senyawa baru yang akan berpotensi sebagai calon obat baru diperlukan suatu proses sintesis secara kimia dengan harapan akan diperoleh senyawa baru yang relatif murni dan memiliki aktivitas farmakologis yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan senyawa induknya (Korolkovas, 2008).

Urea suatu senyawa kimia yang sangat dikenal di dunia dan di Indonesia. Senyawa ini telah dapat diproduksi oleh

industri kimia. Penggunaan senyawa urea di dunia dan juga di Indonesia selama ini hanya sebatas untuk pupuk tanaman saja, tapi ternyata diketahui salah satu turunan senyawa urea memiliki aktivitas farmakologis sebagai obat penekan susunan saraf pusat (SSP), yaitu senyawa bromisoval. Penggunaan senyawa ini sebagai penekan susunan saraf pusat maka turunan barbiturat tidak lagi efektif sebagai penekan susunan saraf pusat (Foye, 2002; Isaacson, 2004).

Adanya struktur ureida asiklik pada senyawa bromisoval dan pada senyawa barbiturat menunjukkan adanya aktivitas farmakologis sebagai penekan susunan saraf pusat. Beberapa peneliti berhasil membuat turunan urea yang memiliki aktivitas farmakologis sebagai penekan susunan saraf pusat. Siswando (1999), telah membuat senyawa turunan benzoilurea yang juga memiliki aktivitas farmakologis sebagai penekan susunan saraf pusat. Suzanna (2004), berhasil membuat senyawa baru turunan urea yaitu benzoiltiurea yang juga memiliki aktivitas farmakologis sebagai senyawa penekan susunan saraf pusat.

Pengembangan lebih lanjut dari senyawa turunan urea memacu untuk mencoba membuat turunan baru yaitu senyawa 2-klorbenzoilfenilurea yang memiliki gugus farmakofor ureida asiklik sehingga senyawa tersebut diperkirakan juga akan memiliki aktivitas farmakologis sebagai senyawa penekan susunan saraf pusat.

Metode sintesis yang digunakan untuk membuat senyawa turunan urea tersebut adalah menggunakan metode Schotten-Baumann yang memiliki prinsip reaksi antara gugus amina dengan gugus karbonil yang akan membentuk senyawa karbamida (Mc Murry, 2008). Untuk melakukan uji aktivitas penekan susunan saraf pusat dilaksanakan dengan metode *Barbituric Sleeping Time* (BST) yang terdiri dari dua tahapan, yaitu penentuan waktu aktivitas puncak dan uji potensiasi senyawa uji (Vogel, 2008).

METODE DAN BAHAN

Sintesis Senyawa 2-Klorbenzoilfenilurea

Untuk membuat turunan urea yang merupakan senyawa karbamida diperlukan metode terpilih yaitu metode Schotten-Baumann yang merupakan reaksi pembentukan senyawa karbamida secara satu tahap (Mc Murry, 2008).

Sintesis 2-klorbenzoilfenilurea dibuat melalui reaksi antara senyawa 2-klorbenzoil klorida (0,15 mol) dengan senyawa N-fenilurea (0,10 mol) secara perlahan pada suhu 0°-5°C. Kemudian dilakukan pengadukan selama 60 menit pada suhu kamar. Langkah selanjutnya dilakukan pemanasan terhadap campuran tersebut pada suhu 70°C selama 8 jam. Kemudian ditambahkan larutan natrium bikarbonat jenuh, dicuci dengan air lalu dilakukan rekristalisasi dengan methanol panas, dilanjutkan dengan karakterisasi struktur senyawa hasil sintesis dengan berbagai instrument, sehingga dapat dibuktikan senyawa hasil sintesis telah berhasil dibuat.

Uji aktivitas penekan susunan saraf pusat

Metode uji aktivitas penekan susunan saraf pusat adalah *Barbituric Sleeping Time* (BST), Metode BST terdiri dari dua tahapan, yaitu penentuan waktu aktivitas puncak dari senyawa uji, yang merupakan waktu tidur terlama dari hewan coba mencit, kemudian dilakukan uji potensiasi senyawa uji pada waktu aktivitas puncak dengan memberikan senyawa induksi thiopental (Vida, 2003; Vogel, 2008; Achliya, 2005)

Hewan coba yang digunakan adalah mencit putih (*Mus musculus*) berumur 2-3 bulan dengan berat antara 20-30 gr, tanpa cacat fisik, yang diperoleh dari laboratorium hewan Universitas Airlangga.

Pada uji aktivitas penekan susunan saraf pusat senyawa uji 2-klorbenzoilfenilurea tahap pertama dilakukan penentuan waktu puncak yang dimulai dari menit ke 15, 30, 45, 60, 75, 90 dan 120 dengan menggunakan satu dosis. Tahapan selanjutnya, penentuan uji potensiasi dengan menggunakan 5 macam dosis (10, 25, 50, 100 dan 200 mg/kgBB) yang diberikan secara intra peritoneal. Sebagai pembanding digunakan senyawa bromisoval dengan dosis yang sama, sedang sebagai senyawa penginduksi digunakan senyawa thiopental. Replikasi terhadap uji ini dilakukan sebanyak 10 kali.

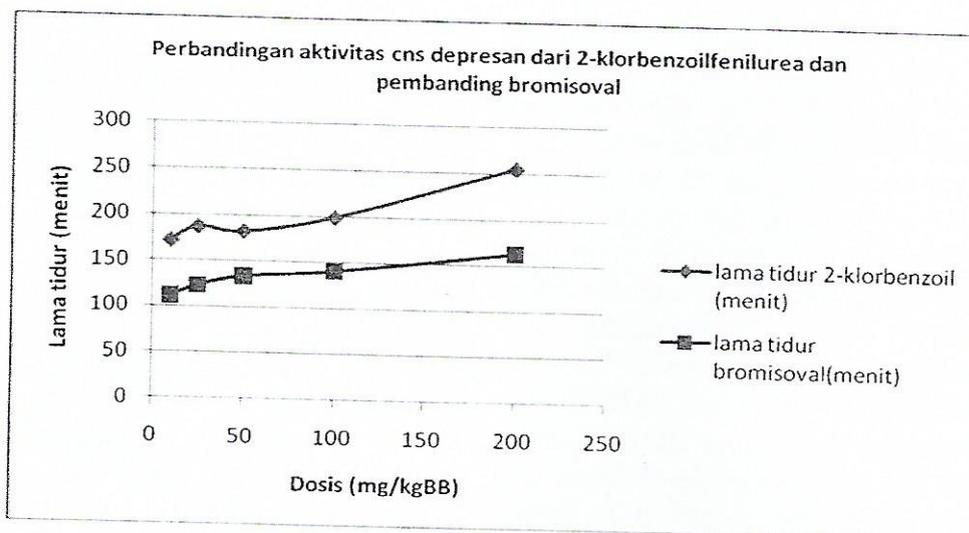
HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa hasil sintesis berupa kristal putih berbentuk jarum dengan perolehan rendemen sebesar 71%, yang pada uji kromatografi lapis tipis dengan menggunakan 2 macam pelarut yang berbeda (heksana : aseton = 4 : 2 dan heksana : etil asetat = 4 : 2) memberikan noda tunggal dengan harga Rf yang berbeda dengan senyawa asal N-fenilurea. Pada uji analisis titik lebur senyawa hasil sintesis memiliki titik lebur (150°C) yang berbeda dengan titik lebur senyawa asal (145°C).

Karakterisasi struktur senyawa hasil sintesis dilakukan dengan spektrofotometer ultra violet, Infra merah, HNMR dan spektrometer massa. Senyawa hasil sintesis, λ_{maks} (UV) = 262, 300, 304 ; IR (pellet KBR), 3444 cm^{-1} (NH sekunder), 1787 cm^{-1} (-CO), 1592 cm^{-1} (C=C arom); $^1\text{HNMR}$, 7,00–8,40 δ , (C6H5), 10,80, s, (NH), 10,97, s, (NH); MS, 274 (M)⁺, 112 (C6H5)⁺, 120 (C6H5NHCO)⁺, 139 (C6H5COH)⁺. Senyawa asal N-fenilurea, λ_{maks} = 204, 238; IR, 3428 cm^{-1} (NH primer), 1655 cm^{-1} (CO), 1553 cm^{-1} (C=C aromatis); $^1\text{HNMR}$, 6,80 – 8,00, m, (C6H5), 5,60, s, (NH), 6,20, s, (NH), 8,60, s, (NH2). Dari hasil karakterisasi struktur yang telah dilakukan, senyawa hasil sintesis adalah 2-klorbenzoilfenilurea. Uji ak-

tivitas penekan susunan saraf pusat tahap awal, yaitu penentuan waktu aktivitas puncak, senyawa 2-klorbenzoilfenilurea memiliki waktu aktivitas puncak pada waktu menit ke 15 dengan waktu lama tidur mencit terpanjang, sedang waktu aktivitas puncak untuk senyawa pembanding bromisoval pada menit ke-60 menunjukkan waktu tidur mencit yang terpanjang. Untuk uji potensiasi dengan senyawa penginduksi thiopental, yang diberikan secara intra peritoneal dengan 5 macam dosis dapat dilihat pada gambar 1. Pada reaksi antara senyawa N-fenilurea dengan senyawa 2-klorbenzoil klorida yang menggunakan metode Schotten-Baumann diperoleh senyawa hasil sintesis berupa kristal putih berbentuk jarum dengan rendemen sebesar 71%, hal ini menunjukkan bahwa metode Schotten-Baumann sebagai metode sintesis telah memenuhi persyaratan dengan diperolehnya rendemen senyawa hasil sintesis diatas 50 %. Senyawa hasil sintesis yang memiliki noda tunggal memiliki harga Rf yang berbeda dengan harga Rf senyawa asal, sehingga hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis telah terbentuk dan relatif murni. Begitu pula titik lebur senyawa hasil sintesis berbeda dengan titik lebur senyawa asal, hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis murni dan tidak ada pengotor lain didalamnya.

Pada karakterisasi struktur dengan berbagai instrument spektrofotometer terlihat bahwa struktur senyawa hasil sintesis telah berbeda dengan senyawa asal, terutama pada jumlah atom hydrogen yang terdapat pada senyawa asal (HNMR) dan adanya 2 puncak gugus karbonil senyawa hasil sintesis (IR). Pada karakterisasi struktur dengan spektrometer massa menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis adalah senyawa utuh dengan bobot molekul 274 dan hasil karakterisasi struktur ini telah sesuai dengan yang ditunjukkan oleh pustaka. (Silverstein, 2009; Pavia *et.al*, 2009), sehingga



Gambar 1 : Perbandingan Aktivitas CNS Depresan dari 2-Klorbenzoilfenilurea dan Pembeding Bromisoval

berdasarkan karakterisasi struktur dapat dipastikan senyawa hasil sintesis telah terbentuk.

Pada uji aktivitas penekan susunan saraf pusat terlihat bahwa senyawa hasil sintesis yang memiliki gugus farmakofor ureida asiklik memiliki aktivitas penekan susunan saraf pusat yang lebih tinggi dibanding dengan senyawa pembeding bromisoval yang juga memiliki gugus farmakofor yang sama. Berdasarkan gambar 1 terlihat bahwa aktivitas senyawa 2-klorbenzoilfenilurea memiliki aktivitas menekan susunan saraf pusat yang lebih tinggi dari pembeding senyawa bromisoval pada dosis yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis yang diperoleh dapat dikembangkan menjadi senyawa calon obat baru sebagai penekan susunan saraf pusat. Adanya penambahan gugus benzoil menyebabkan senyawa menjadi bersifat lebih non polar sehingga sangat mudah dalam penembusan ke dalam membran biologis.

pusat yang lebih besar dibandingkan senyawa bromisoval.

UCAPAN TERIMA KASIH :

1. Kepada Prof.Dr.Siswandono,MS.Apt, Guru Besar dalam bidang Kimia Medisinal dari Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan penulis dalam melakukan penelitian ini.
2. Kepada Prof.Dr.Purwanto,Apt, Guru Besar dalam bidang Biokimia dari Universitas Airlangga yang telah memberikan semangat bagi penulis dalam mengerjakan penelitian ini
3. Kepada Prof.Dr.Honda, Guru Besar dalam bidang Kimia Sintesis Organik dari Universitas Hoshi, Tokyo, Jepang, yang telah menganalisis senyawa ini dengan spektrometer massa dan memberikan kemudahan tanpa biaya.

KESIMPULAN

1. Senyawa hasil sintesis adalah senyawa 2-klorbenzoilfenilurea.
2. Senyawa 2-klorbenzoilfenilurea memiliki aktivitas penekan susunan saraf

DAFTAR PUSTAKA

- Achliya GS, Wadodkar SG, Dorle AK, 2005, Evaluation of CNS activity of *Bramhi Ghrita*, *Indian Journal of Pharmacology*, Vol. 37,hal.33-36.

- Burger A, 2003. *A Guide to the Chemical Basis of Drug Design*. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore : John Wiley & Sons, pp. 163-164.
- Foye W, Lemke TL, William DA, 2002, *Principles of Medicinal Chemistry*, 5th Ed, Lippincott.
- Isaacson EI, 2004, *Central Nervous System Depressants*. In (Delgado JN, Remers AW, eds). Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 9th ed., Philadelphia, Toronto : J.B. Lippincott Company, pp. 363-373.
- Korolkovas A, 1988. *Essentials of Medicinal Chemistry*, 2nd ed., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore : John Wiley & Sons, pp. 590-597, 692-697.
- McMurry JM, 2008. *Organic Chemistry*. Cornell University, 7th Ed., Monterey, California: Thomson Brokes/Cole Publishing Company, pp. 359-407, 916-972.
- Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS, 2009. *Introduction to Spectroscopy*, 4th Ed., Departement of Chemistry Western Washington University, Bellingham Washington, Thomson Brookes/Cole, Belmont, USA.
- Silverstein RM, Bassler GC, Morrill TC, 2005. *Spectroscopy of Organic Compounds*, 7th ed., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore : John Wiley & Sons Inc., pp. 3-43, 95-174, 181-248, 305-329.
- Siswandono, dan Bambang Soekardjo, 2000. *Kimia Medisinal*, Surabaya : Airlangga University Press.
- Siswandono, 1999, *Modifikasi struktur dan hubungan kuantitatif struktur-aktivitas senyawa baru turunan benzoilurea*, disertasi, Program Pascasarjana Universitas Airlangga, Surabaya.
- Suzana, Budiati T, Ekowati J, (2004), *Sintesis senyawa turunan benzoiltiourea dan uji aktivitas sebagai penekan sistem saraf pusat pada mencit (Mus musculus)*, Laporan Penelitian Dosen muda, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Vida JA, 2003. *Central Nervous System Drugs: Sedatives-Hypnotics*. In (Wolff ME, ed). Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed., Philadelphia, London : Lea & Febiger, pp. 147-156, 163-164.
- Vogel, GH, 2008, *Drug Discovery and Evaluation : Pharmacological Assays*, 3rd Ed, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, p.710.